

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-183728

(43) 公開日 平成9年(1997)7月15日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/455	ABU		A 6 1 K 31/455	ABU
9/28			9/28	C
// C 0 7 D 211/90			C 0 7 D 211/90	
409/04	2 1 1		409/04	2 1 1
417/04	2 1 1		417/04	2 1 1
審査請求 有 請求項の数 2 F D (全 11 頁)				

(21) 出願番号 特願平8-321158
(62) 分割の表示 特願昭63-153676の分割
(22) 出願日 昭和63年(1988)6月23日

(31) 優先権主張番号 P 3 7 2 0 7 5 7 . 1
(32) 優先日 1987年6月24日
(33) 優先権主張国 ドイツ (D E)

(71) 出願人 390023607
バイエル・アクチエンゲゼルシャフト
BAYER AKTIENGESELLS
CHAFT
ドイツ連邦共和国デー51368 レーフエル
クーゼン (番地なし)
(72) 発明者 アンドレアス・オーム
ドイツ連邦共和国デー4040ノイス1・アム
レットゲン42
(72) 発明者 ヘルムート・ルフテンベルク
ドイツ連邦共和国デー5216ニーダーカツセ
ル・ピントミューレンシユトラーセ11アー
(74) 代理人 弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固体薬剤調製物

(57) 【要約】

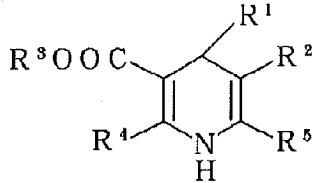
【課題】 ジヒドロピリジンの長期持続作用を有する被覆された錠剤の形態の薬剤調製物を提供すること。

【解決手段】 ジヒドロピリジンを速放性形態で含有する芯部と、ジヒドロピリジンを徐放性形態で含有する、該芯部を包囲するコーティングとからなる被覆された錠剤の形態の薬剤調製物。

【特許請求の範囲】

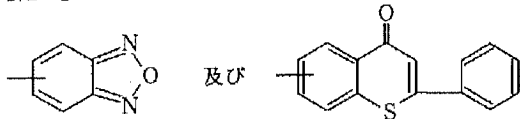
【請求項1】 被覆された錠剤の形で長期持続性作用を有し且つ一般式

【化1】



【式中、R¹はニトロ、ハロゲン及びトリフルオルメチルよりなる群からの同一又は相異なる1個又は2個の置換基で置換されているフェニル基を表わすか、或いは

【化2】

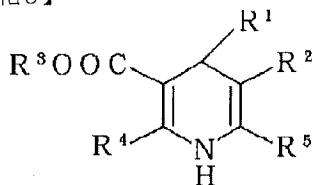


よりなる群からの基を表わし、R²はニトロ基又は基C(=O)OR⁶を表わし、ここでR⁶は場合により炭素数1~4のアルコキシ或いは1つ又はそれ以上のハロゲンで置換されているもよい炭素数1~10のアルキルを示し、或いは、R²はR⁵と一緒にラクトン基-CO-O-CH₂-を表わし、R³は場合により炭素数1~4のアルコキシ或いは1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されているもよい炭素数1~10のアルキルを表わし、そしてR⁴及びR⁵は同一又は相異なり且つそれぞれの場合に場合によりヒドロキシルで置換されているもよい炭素数1~4のアルキルを表わす】で示される難溶性のジヒドロピリジン活性化合物を含有する固体薬剤調製物であつて、該被覆された錠剤が、

- a) 上記のジヒドロピリジン活性化合物の少なくとも1種を、USP-パドル法で測定して該ジヒドロピリジン活性化合物の75%が1時間以内に放出されるような加速された速放性形態で含有する芯部と、
- b) 該芯部を包囲し、そして結晶性の上記ジヒドロピリジン活性化合物の少なくとも1種を、親水性ゲル形成性重合体と共に徐放性形態で含有するコーティングからなることを特徴とする固体薬剤調製物。

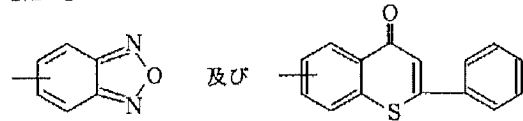
【請求項2】 被覆された錠剤の形で長期持続性作用を有し且つ一般式

【化3】



【式中、R¹はニトロ、ハロゲン及びトリフルオルメチルよりなる群からの同一又は相異なる1個又は2個の置

換基で置換されているフェニル基を表わすか、或いは【化4】



よりなる群からの基を表わし、R²はニトロ基又は基C(=O)OR⁶を表わし、ここでR⁶は場合により炭素数1~4のアルコキシ或いは1つ又はそれ以上のハロゲンで置換されているもよい炭素数1~10のアルキルを示し、或いは、R²はR⁵と一緒にラクトン基-CO-O-CH₂-を表わし、R³は場合により炭素数1~4のアルコキシ或いは1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されているもよい炭素数1~10のアルキルを表わし、そしてR⁴及びR⁵は同一又は相異なり且つそれぞれの場合に場合によりヒドロキシルで置換されているもよい炭素数1~4のアルキルを表わす】で示される難溶性のジヒドロピリジン活性化合物を含有する固体薬剤調製物であつて、該被覆された錠剤が、

- a) 上記のジヒドロピリジン活性化合物の少なくとも1種を、非晶形で含有するか、或いは微粉砕又は微粒化された結晶性のジヒドロピリジン化合物の少なくとも1種を水に容易に溶解する助剤、崩解剤及び湿潤剤から選ばれる少なくとも1種の成分と共に含有する、該ジヒドロピリジン活性化合物を加速された速放性形態で含有する芯部と、
- b) 該芯部を包囲し、そして結晶性の上記ジヒドロピリジン活性化合物の少なくとも1種を、親水性ゲル形成性重合体と共に徐放性形態で含有するコーティングからなることを特徴とする固体薬剤調製物。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、長期持続性作用を有し且つ圧縮コーティングした錠剤の形態のジヒドロピリジンのための固体の製薬学的調製物に関する。

【0002】ジヒドロピリジン群の物質からの活性化合物及びその心臓及び循環系の薬剤としての使用はすでに開示されている（参照：英国特許第1,173,862号、英国特許第1,358,951号、米国特許第4,256,749号、ドイツ公開特許公報第3,311,003号及び米国特許第4,264,611号）。これらの効力のある活性化合物のガレヌス製剤においては、この物質が非常に低い溶解度しか有さず、しばしば光に敏感であり、そしてその生体系における吸収がしばしば問題となるという点で難点がある。これらの効力のある活性化合物の生体有効性を改良したガレヌス製剤を製造するために、多くの実験が行われてきた。即ち、例えば、いくつかの活性化合物を特定の有機溶媒系に溶解し、そしてこれをゼラチンカプセル中に充填して、迅速且つ効果的な作用の開始を保証した（参照：英国特許第1,362,627号）。ジヒドロピリジン、例えばニフェニジ

ピンの共沈物又は「固溶体」への転化も、生体有効性を改良するために水溶性重合体を用いて試みられてきた。

【0003】比較的長期間にわたって処置しなければいけない病気、例えば高血圧の処置の場合、薬剤の投薬回数をできる限り少なくすることが望ましい。これは患者にとって好都合であるばかりでなく、不規則な投与の欠点を最小限にすることによって処置の安全性が高まり、身体における均一な活性化化合物の濃度/時間プロファイルをもたらす。この結果、同時に過少又は過剰投与の危険が最小となる。

【0004】医者及び患者の双方にとって、例えば循環器系疾患の治療に関して、病気の処置に対して1日1回の適用で十分である形態で高活性ジヒドロピリジンを手しうることが要求されている。活性化化合物の徐放性を有する薬剤調製物（徐放性形態）はすでにジヒドロピリジンに関して記述されている。即ち例えば、徐放性調製物の製造は、結晶性活性化化合物の特定の粒径分布により或いは活性化化合物の結晶の選んだ比表面積により試みられている（参照：ドイツ公開特許公報第3,033,919号）。更に、浸透圧ポンプの理論に従い、比較的長期にわたって所定の開口を通して、半透性コーティング層の付与された錠剤の内部から活性化化合物を放出し、かくして徐放性効果を達成するという特定の錠剤調製物が提案されている（参照：米国特許第3,916,899号）。

【0005】活性化化合物の徐放性を有する調製物の従来知られている形態、特にジヒドロピリジンに関するものは、多くの欠点を有する。その徐放作用は例えばいくつかの形態において数時間に限定されるだけであり、患者は概して以前のように1日2回又はそれ以上薬剤を投与しなければならない。数時間後、活性化化合物の放出速度は著しく減少し、かくしてその血中濃度も必要な有効限界以下に低下する。

【0006】ドイツ公開特許公報第2,651,176号には、活性化化合物の制限された放出性を有する植込錠（pellet）が記述されている。そこに記述されている処方物は、これらの植込錠が多くの層の連続的な適用による複雑な工程で始めて製造され、一方、本発明による錠剤が簡単な圧縮法で製造されるという点で、本発明による被覆された錠剤とは基本的に異なる。更なる実質的な相違点は、この公開特許公報による球形の植込錠が、錠剤寸法で製造された時でさえ、本発明によるコーティングした錠剤の段階的な末期に増大する放出速度と反対に、末期に減少する放出度を示すということである。そこに記述されている具体的な実施例においては、容易に溶解する活性化化合物だけが使用されており、実施例はすべて親油性抑制剤（retarding agents）を用いる植込錠の層の製造法を記述したものである。本発明による親水性重合体、特にヒドロキシプロピルセルロースは、この公開特許公報の具体的な実施例によって実質的に使用

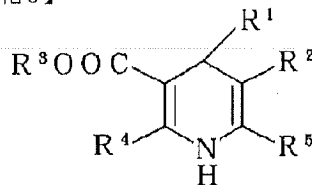
することができない。

【0007】上記の浸透圧系においては、組織の局所的な刺激が、用いるカプセル内容物に依存して過度な濃度のために胃又は胃腸管で起こることがある。更に、末期における放出曲線の平坦化は、比較的長期間にわたる直線的放出過程を保証すべきこの浸透圧抑制理論の場合に観察しうる。浸透圧系の性質のために、活性化化合物のいくらかは薬剤形態のままに残り、従って所望の吸収に寄与しない。この系の更なる欠点は投与後の活性化化合物の放出の開始の遅れであり、これはいくつかの場合には約2時間後に初めて始まる。更にこの薬剤形態の製造は、製造過程に有機溶媒を使用しなければならず且つ各錠剤のコーティング層をレーザー光の助けで別々に孔をあけねばならないから非常に費用がかかる。

【0008】今回、被覆された錠剤の形で長期持続性作用を有し且つ一般式

【0009】

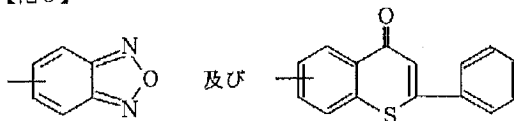
【化5】



【0010】〔式中、 R^1 はニトロ、ハロゲン及びトリフルオルメチルよりなる群からの同一又は相異なる1個又は2個の置換基で置換されているフェニル基を表わすか、或いは

【0011】

【化6】



【0012】よりなる群からの基を表わし、 R^2 はニトロ基又は基 COOR^6 を表わし、ここで R^6 は場合により炭素数1～4のアルコキシ或いは1つ又はそれ以上のハロゲンで置換されていてもよい炭素数1～10のアルキルを示し、或いは、 R^2 は R^5 と一緒にラクトン基 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-$ を表わし、 R^3 は場合により炭素数1～4のアルコキシ或いは1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されていてもよい炭素数1～10のアルキルを表わし、そして R^4 及び R^5 は同一又は相異なり且つそれぞれの場合に場合によりヒドロキシルで置換されていてもよい炭素数1～4のアルキルを表わす〕で示される難溶性のジヒドロピリジン活性化化合物を含有する固体薬剤調製物であって、該被覆された錠剤が、

a) 上記のジヒドロピリジンの少なくとも1種を速放性形態で含有する芯部と、

b) 上記のジヒドロピリジンの少なくとも1種を徐放

性形態で含有する、芯部の周囲のコーティングからなる固体薬剤調製物は驚くほど長期持続効果を示すことが発見された。

【0013】全ジヒドロピリジン活性化化合物の5~50%、好ましくは10~40%を芯部に含有し且つ全ジヒドロピリジン活性化化合物の50~95%、特に60~90%をコーティングに含有する被覆された錠剤を好適なものとして挙げることができる。

【0014】挙げ得る特に好適な活性化化合物は、ニフェジピン、ニトレンジピン、ニモジピン及びニソルジピンである。

【0015】活性化化合物の種類に従い、本発明による被覆された錠剤は、ジヒドロピリジン群からの少なくとも1種の活性化化合物を全量で好ましくは1~200mg、特に10~150mg含有する。

【0016】被覆された錠剤の速放性の芯部は、好ましくは活性化化合物を非晶質形態で或いは微粉碎又は微粒化された結晶形態で含有する。結晶性の活性化化合物を用いる場合、放出速度は好ましくは良好な水溶性をもつ助剤の添加により及び活性化化合物の粒径分布の変更により調節される。

【0017】速放性を有する錠剤の芯部は、好ましくはジヒドロピリジン活性化化合物の75%を、次の条件下に1時間以内、好ましくは30分間以内に放出するものである：4リットルの0.1N塩酸及び0.1~0.5重量%の表面活性剤、例えばツウィーン（Tween）80又はラウリル硫酸ナトリウム；37℃；100rpm；USPパドル（Paddle）法。

【0018】速放性の芯部が非晶質のジヒドロピリジンを含む場合には、好ましくは該ジヒドロピリジンを含む水溶性重合体、例えばポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースと一緒に有機溶媒に溶解する。ここでジヒドロピリジン1重量部に対して2~10重量部、特に3~8重量部の水溶性重合体を用いること及びこれから適当な共沈物を作ることが得策である。

【0019】速放性の芯部がジヒドロピリジンを含む結晶形態で含有する場合、約25μm、好ましくは約15μmの最大平均粒子寸法を有するジヒドロピリジンが好適に使用される。粒径はシラス（Cilas）法によって決定される【文献：A. Buerkholz et al, 1984, 153~160, "Laser defraction spectrometers/experience in particle size analysis"】。

【0020】結晶性ジヒドロピリジンを含む芯部を用いる場合、容易に水に溶解する助剤、例えばラクトースの添加が有利である。同様に放出速度は崩壊剤、例えば架橋したポリビニルピロリドン（PVP）又は表面活性物質、例えばラウリル硫酸ナトリウムを用いることによって加速することができる。

【0021】この速放性の芯部の製造は常法で行われる

（参照：ドイツ公開特許公報第3,415,128号及び第3,142,853号、又は英国特許第1,579,818号）。

【0022】錠剤の被覆のための顆粒は、親水性ゲル形成性重合体を全コーティング重量の10~99%、好ましくは20~90%で含有する。

【0023】適当な親水性ゲル形成性重合体は、例えば改質澱粉又はセルロース様物質、例えばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びナトリウムカルボキシメチルセルロースである。ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）は特に好適なものとして言及しうる【参照：Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Volume 7, part B (1977) 130~141】。

【0024】本発明によれば、それぞれの場合に粘度の異なる種々のHPC、例えばHPC-L（約6~10mPa・sの低粘度）、HPC-M（約150mPa・sの中粘度）及びHPC-H（約1000~4000mPa・sの高粘度）を使用することができる。放出速度は異なる粘度等級のものによって調節することができる。放出速度は低粘度級のものを用いる場合には増大し、高粘度タイプのものを用いる場合に遅くなる。

【0025】いくつかの場合に、活性化化合物の一部を、公知の技術及び助剤を用いて、被覆された錠剤の最外層の形態で初期投薬量として適用することが得策である。

【0026】通常の公知のガレヌス法、例えば芯部の耐胃液層での被覆、ガレヌス法技術者に通常の風味剤、芳香剤、滑沢剤及び普通の助剤は、本発明によるプレス被覆された錠剤にも勿論使用することができる。

【0027】本発明による被覆された錠剤は、コーティングが徐放性形態で活性化化合物を含有し及び芯部が迅速放出性形態で活性化化合物を含有するという事実により、従来公知の被覆された錠剤と異なる。

【0028】それぞれ活性化化合物を含有する2又は3層を含むカゼインマトリックスに基づく多層錠剤（参照：米国特許第3,184,386号）はすでに従来技術で報告されている。そこに記述される錠剤は速放性の調製物を外側のコーティングに含み、芯部は基本的には外側の活性化化合物含有層の表面を、放出があまり小さくなるようにさせない機能をもつ。しかしながら、この特許明細書は、調製物の芯部が難溶性の活性化化合物を速放性形態で含有するという示唆を含まない。これと反対に、中央の被覆及び更に中心の双方が実施例において高溶解性の活性化化合物の徐放性形態として記述されている。

【0029】活性化化合物を芯部及びコーティングの双方において徐放性形態で含有する被覆された錠剤は、米国特許第3,558,768号にも記述されている。この米国特許明細書による放出速度は異なりうるが、この明細書は徐放性形態だけに関するものである。

【0030】本発明による被覆された錠剤の原理によれ

ば、普通の徐放性錠剤及び従来公知の多層又は被覆された錠剤或いは滲透圧理論に依存する調製物形態の従来通常の欠点が回避される。特に活性化合物の放出速度が錠剤の溶解の終りに近づくにつれて徐々に小さくなり且つかくして血漿レベルが低下する状態が避けられる。普通の徐放性錠剤の錠剤の容量の減少による放出速度の低下は、本発明による圧縮被覆された錠剤の芯部の迅速放出作用によって補償される以上である。活性化合物の完全な放出も、滲透圧系と反対に、同時に達成される。

【0031】本発明による処方物は、終末期における加速された放出速度により、固体薬剤形態に関する従来公知の徐放性理論と異なる。かくして投与された薬剤物質の、例えば拡散の禁止によって制限された深い腸内部分におけるいずれかの減少した吸収は良好に均一化される。言及しうる更なる利点は、投与後の抑制期のない活性化合物の迅速な放出と簡単な製造技術である。本発明の処方物の更なる利点は、それが胃腸管の低い方の部分、例えば結腸 (colon) において高い吸収を示す薬剤に対して特に有用であるということである。これはこれらの薬剤の生体有効性を高めることに通じる。

【0032】本発明の組成物は次の工程に従って製造することができる：

A) 芯部：普通の技術に従い、活性物質と他の成分を、結合剤の水溶液の添加により、例えばプラネタリー混合機又は高速混合機中で或いは流動床造粒法で混合し且つ造粒する。次いで顆粒を好ましくは流動床乾燥機で乾燥する。乾燥した顆粒をふるいにかけて、ステアリン酸マグネシウムと混合し、その後錠剤に圧縮成形する。或いは芯部の製造は、成分の直接的な圧縮により或いはローラーによる高密度化プラス圧縮により行なってもよい。場合により、芯部は普通の方法で、好ましくはコーティングパン中で或いは他の普通的手段により被覆することができる。

【0033】コーティングのための顆粒：活性物質及び結合剤を含有する水性懸濁液を固体成分上に噴霧することによって、顆粒を好ましくは流動床造粒機で製造し、得られる顆粒を乾燥し、ふるいにかけて、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムと混合する。

【0034】顆粒の製造はまた他の普通の技術によって行なってもよい。

【0035】圧縮被覆：芯部の圧縮被覆は普通のプレスコーター [例えば、キリアン (Kilian) 又はマネスティ (Manesty) 社の機械] で行なうことができる。

【0036】場合により、圧縮被覆された錠剤は普通のラッカーでフィルムコーティングしてもよい。ある場合には、少量の活性物質をこのフィルムコーティング層中に混入することが推奨される。この時フィルムコーティング層中の活性物質の最大量は活性物質の全量の20%であるべきである。

【0037】長期作用持続性を有する薬剤調製物に対す

る長期にわたって存在している必要条件に関して、速放性の芯部を有し且つ製造が簡単で非常に効果的である本発明による被覆された錠剤をこれ迄誰も報告しておらず又は製造していないということは全く驚くべきことである。本発明によれば、患者は1日1回薬剤を摂取するだけでよく、これは特に連続治療の場合に安全で、より心良い治療を提供することとなる。

【0038】図1の曲線は、本発明によるいくつかの具体例について、数時間にわたりゆっくりと放出する錠剤のコーティング及び迅速に放出する芯部の本質を示す。

【0039】

【実施例】

実施例 1

A) 芯部

結晶性ニフェジピン (平均粒子寸法 $5\mu\text{m}$) 50g をラクトース388g 及びトウモロコシ澱粉150g と混合し、この混合物を澱粉10g 及び熱水140g のペースト中で粒状化し、次いで乾燥した。この顆粒をふるいにかけて、微結晶性セルロース50g 及びステアリン酸マグネシウム2g と混合した。この混合物を直径6mmを有する重さ65mg の錠剤に圧縮した。この芯部に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの有機溶液を用いることにより耐胃液性のコーティングを施した。この被覆された錠剤は重さが72mg であった。

【0040】B) コーティングのための顆粒

ニフェジピン250g をラクトース400g、コロイド状シリカ16g、M型ヒドロキシプロピルセルロース700g、L型ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 1747g 及びクエン酸320g と混合し、この混合物をL型ヒドロキシプロピルセルロース20g の溶液と共に流動床造粒機で粒状化した。次いで乾燥し且つふるいにかけて顆粒をステアリン酸マグネシウム27g と混合した。

【0041】これらの顆粒及びA) に記載した芯部を、プレスコーターにより、直径10mmを有する重さ420mg の圧縮成形錠剤に圧縮した。次いでこの錠剤を、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、二酸化チタン及び酸化鉄赤の水性分散液を用いて被覆した。

【0042】実施例 2

A) 芯部

実施例1と同様にして製造。

【0043】B) コーティングのための顆粒

ラクトース400g を、コロイド状シリカ17g、L型ヒドロキシプロピルセルロース2196g、M型ヒドロキシプロピルセルロース250g 及びクエン酸320g と混合し、この混合物をニフェジピン250g 及びL型ヒドロキシプロピルセルロース20g の水性懸濁液と共に流動床造粒機中で粒状化した。乾燥した顆粒をふるいにかけて、ステアリン酸マグネシウム27g と混合した。

【0044】これらの顆粒及びA)に記載した芯部を、プレスコーターにより、直径10mmを有する重さ420mgの圧縮成形錠剤に圧縮した。次いでこの錠剤を、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、二酸化チタン及び酸化鉄赤の水性分散液を用いて被覆した。

【0045】実施例 3

A) 芯部

結晶性ニフェジピン（平均粒子寸法8 μ m）50gをラクトース291g及びトウモロコシ澱粉162.5gと混合し、この混合物を、熱水100g中のトウモロコシ澱粉7.5gのペーストを用いて粒状化した。顆粒を乾燥し、ふるいにかけて、次いでステアリン酸マグネシウム1.5g及び微結晶セルロース37.5gと混合した。この混合物を直径5.5mmを有する重さ55mgの芯部に圧縮した。

【0046】B) コーティングのための顆粒

ラクトース400gをコロイド状シリカ17g、L型HPC1105g、M型HPC443g及びクエン酸202gと混合し、この混合物を、ニフェジピン250g及びL型HPC16gからなる水性懸濁液を用いて粒状化した。顆粒を乾燥し、ふるいにかけて、ステアリン酸マグネシウム17gと混合した。

【0047】重さ300g及び直径9mmを有する圧縮被覆された錠剤を、上記の顆粒及び芯部から製造した。次いで錠剤を実施例1における如くして被覆した。

【0048】実施例 4

A) 芯部

実施例3における如くして製造。

【0049】この芯部に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの有機水溶液を用いて耐胃液性のコーティングを施した。

【0050】B) コーティングのための顆粒

ニフェジピン250gをラクトース400g、コロイド状シリカ17g、L型HPC1155g、M型HPC343g及びクエン酸202gと混合し、この混合物をL型HPC16gの水溶液を用いて粒状化した。次いで顆粒を乾燥し、ふるいにかけて、そしてステアリン酸マグネシウム17gと混合した。

【0051】これらの顆粒及び芯部から重さ300mg及び直径9mmを有する圧縮被覆された錠剤を製造した。次いで錠剤を実施例1における如くして被覆した。

【0052】実施例 5

A) 芯部

架橋したポリビニルピロリドン250g及び微結晶性セルロース197gを混合し、そしてニフェジピン30g及びポリビニルピロリドン150gのアセトン350g中溶液を用いて粒状化した。顆粒を乾燥し、ふるいにかけて、そしてステアリン酸マグネシウム3gと共に圧縮した。この混合物を直径6mmを有する重さ65mgの錠

剤に圧縮した。芯部を、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの有機溶液を用いて被覆した。この被覆された芯部は72mgであった。

【0053】B) コーティングのための顆粒

顆粒を実施例1と同様にして製造した。

【0054】その後の工程は実施例1における通りであった。

【0055】実施例 6

A) 芯部

実施例3における如くして製造した。

【0056】B) コーティングのための顆粒

ニフェジピン200gをラクトース350g、コロイド状シリカ17g、L型HPC1105g、M型HPC443g及びクエン酸202gと共に混合し、混合物をL型HPC16gの水溶液を用いて粒状化した。この顆粒を乾燥し、ふるいにかけて、ステアリン酸マグネシウム12gと混合した。

【0057】これらの顆粒及び芯部から重さ290mgの圧縮被覆された錠剤を成形した。

【0058】この錠剤上に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリメチレングリコールを含む水性分散液から、錠剤当たり5mgのニフェジピンを被覆した。次いでこの錠剤を実施例1と同様にして軽い保護コーティングで被覆した。

【0059】実施例 7

A) 芯部

結晶性ニフェジピン（平均粒子寸法10 μ m）50gをラクトース600g及びトウモロコシ澱粉228gと混合し、混合物を澱粉20g及び水320gのペーストを用いて粒状化し、次いで乾燥した。この顆粒をふるいにかけて、ステアリン酸マグネシウム2gと混合し、この混合物を直径7mmを有する重さ90mgの錠剤に圧縮した。この芯部を、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの有機溶液を用いて被覆した。被覆された芯部は重さが97mgであった。

【0060】B) コーティングのための顆粒

ニフェジピン250gをラクトース400g及びコロイド状シリカ16gと混合し、混合物をL型ヒドロキシプロピルセルロース16gの水溶液を用いて粒状化した。次いで乾燥し、ふるいにかけて顆粒をM型ヒドロキシプロピルセルロース900g、L型ヒドロキシプロピルセルロース2387g、クエン酸400g及びステアリン酸マグネシウム61gと混合した。

【0061】これらの顆粒及びA)に記載した芯部を、プレスコーターで直径11mmを有する重さ540mgの錠剤に圧縮した。次いでこの錠剤を、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、二酸化チタン及び酸化鉄赤の水性分散液を用いてコーティングした。

【0062】実施例 8

A) 芯部

結晶性ニフェジピン（平均粒子寸法 $4\mu\text{m}$ ） 100g をラクトース 241g 及びトウモロコシ澱粉 162.5g と混合し、混合物を水 100g 中のトウモロコシ澱粉 7.5g のペーストで粒状化した。乾燥した顆粒をふるいにかけて、ステアリン酸マグネシウム 1.5g 及びアビセル（Avicel） 37.5g と混合し、そしてこの混合物を直径 5.5mm を有する重さ 55mg の錠剤に圧縮した。

【0063】B) コーティングのための顆粒
ニフェジピン 500g をラクトース 335g 及びコロイド状シリカ 16g と混合し、混合物をL型ヒドロキシプロピルセルロース 33g の水溶液を用いて粒状化した。*

芯：ニトレンジピン	5.0mg
（平均粒子寸法 $6\mu\text{m}$ ）	
トウモロコシ澱粉	27.8mg
微結晶性セルロース	20.0mg
ラクトース	21.49mg

を混合し、次いで通常の粒状化工程を用い、水性懸濁液※ ※中において

ポリビニルピロリドン25	5.0mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.5mg
FD+Cブルー・レーキ2号	0.01mg

と共に粒状化し、乾燥後

ステアリン酸マグネシウム	0.2mg
--------------	-------

と混合した。この混合物を錠剤成形機で芯部に圧縮した：

★重量： 80mg 、寸法： $6\text{mm}\phi$

★
コーティングのための顆粒：

L型ヒドロキシプロピルセルロース	210.0mg
M型ヒドロキシプロピルセルロース	82.0mg
クエン酸	146.0mg

を混合し、そして

ニトレンジピン	25.0mg
（平均粒子寸法 $5\mu\text{m}$ ）	
L型ヒドロキシプロピルセルロース	2.0mg

の水性懸濁液で粒状化し、乾燥後

ステアリン酸マグネシウム	5.0mg
--------------	-------

と混合し、プレスコーターで圧縮被覆された錠剤を製造した：

☆寸法： $10\text{mm}\phi$
実施例 10

全重量： 550mg

☆

芯：ニトレンジピン	5.0mg
（平均粒子寸法 $5\mu\text{m}$ ）	
微結晶性セルロース	17.5mg
ラクトース	6.4mg
トウモロコシ澱粉	7.5mg

を混合し、次いで通常の粒状化工程を用い、水性懸濁液◆ ◆中において

ポリビニルピロリドン25	3.0mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.5mg

と共に粒状化し、乾燥後

ステアリン酸マグネシウム	0.1mg
--------------	-------

と混合した。この混合物を錠剤成形機で芯部に圧縮し

50 た：

* 乾燥した顆粒をふるいにかけて、M型ヒドロキシプロピルセルロース 443g 、L型ヒドロキシプロピルセルロース 1105g 及びステアリン酸マグネシウム 18g と混合した。

【0064】これらの顆粒及びA)に記載した芯部を、プレスコーターで直径 9mm を有する重さ 300mg の錠剤に圧縮した。次いでこの錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、二酸化チタン及び酸化鉄赤の水性分散液を用いて被覆した。

【0065】実施例9及び10を同様の方法で行なった。

【0066】実施例 9

重量：40mg、寸法：5.5mmφ

コーティングのための顆粒：

微粉化ニトレンジピン 25.0mg

L型ヒドロキシプロピルセルロース 221.0mg

を混合し、粒状化した（所望により粒状化液体中での加工 * 去することができる）。

工のために、ヒドロキシプロピルセルロースの一部を除く * 【0067】

ステアリン酸マグネシウム 7.0mg

の混合後、プレスコーターを用いて圧縮被覆された錠剤 ※寸法：9mm

を製造した： 実施例 11

全重量：293mg ※10

芯部：ニトレンジピン 2.5mg

（平均粒子寸法6μm）

トウモロコシ澱粉 23.0mg

微結晶性セルロース 20.0mg

ラクトース 7.3mg

プラスドン（Plasdone）XL 7.3mg

を混合し、

ポリビニルピロリドン25 5.0mg

ラウリル硫酸ナトリウム 0.5mg

と共に粒状化し、乾燥後 20

ステアリン酸マグネシウム 0.2mg

と混合した。この混合物を錠剤成形機で芯部に圧縮した： ★重量：80mg、寸法：6mmφ

コーティングのための顆粒：

微粉碎ニソルジピン 12.5mg

L型ヒドロキシプロピルセルロース 212mg

M型ヒドロキシプロピルセルロース 82mg

ラクトース 158.5mg

を混合し、水で粒状化し、そして

ステアリン酸マグネシウム 12mg

の混合後、プレスコーターで圧縮被覆された錠剤を製造した： ☆こと以外は実施例8と同様であった。

【0070】実施例 13

A) 芯部

ニフェジピン100g及びラクトース241gの代りに、ニソルジピン150g及びラクトース141gを用いて、実施例8における如くして製造した。

【0071】B) コーティングのための顆粒

ニフェジピン500gの代りに、ニフェジピン及びニソルジピン200gを用いて、実施例8と同様にして製造した。同時にHPC-M443g及びHPC-L1105gの代りに、HPC-M518g及びHPC-L1030gも使用した。

【0072】実施例 14

【0069】水性コーティングは赤色酸化鉄を用いない☆

芯部：ニトレンジピン 8.0mg

（平均粒子寸法6μm）

微結晶性セルロース 12.0mg

ラクトース 4.0mg

プラスドンXL 15.0mg

を混合し、次いで通常の粒状化工程を用い、水性懸濁液 50 中において

15

ポリビニルピロリドン25

2.0mg

ラウリル硫酸ナトリウム

0.8mg

と共に粒状化し、乾燥後

ステアリン酸マグネシウム

0.2mg

と混合した。この混合物を錠剤成形機で芯部に圧縮した：

* 重量：42mg、寸法：5mmφ

コーティングのための顆粒：

微粉化ニトレンジピン

32.0mg

L型ヒドロキシプロピルセルロース

77.0mg

M型ヒドロキシプロピルセルロース

77.0mg

ラクトース

92.5mg

を混合し、粒状化した（所望により粒状化液体中での加工のために、ヒドロキシプロピルセルロースの一部を除く）

※ 去することができる）。

ステアリン酸マグネシウム

【0073】

1.5mg

の混合後、プレスコーターを用いて圧縮被覆された錠剤を製造した：

全重量：322mg

寸法：9mmφ

実施例 15

A. 芯部

ニフェジピン（平均粒子寸法5μm）50gを、ラクトース170g及びトウモロコシ澱粉173.5gと混合した。この混合物をトウモロコシ澱粉5gの水性ペーストで粒状化した。乾燥及びふるい分け後、ステアリン酸マグネシウム1.5g、プラスドンXL50g及びアビセル50gを添加した。顆粒を寸法5mm及び重さ50mgの錠剤に圧縮した。

【0074】B. コーティングのための顆粒

L型ヒドロキシプロピルセルロース1101g、M型ヒドロキシプロピルセルロース755g、ラクトース341g及びコロイド状シリカ16gを混合した。この混合物をニフェジピン250g及びL型HPC20gの水性懸濁液を用いて粒状化した。この顆粒を乾燥し、ふるいかけ、ステアリン酸マグネシウム17gと混合した。重さ300mg及び直径9mmの圧縮被覆された錠剤を、これらの顆粒及び芯部から圧縮成形した。

【0075】C. コーティング

錠剤を光から保護するために、次いでヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、二酸化チタン及び酸化鉄赤の水性懸濁液で被覆した。

【0076】実施例 16

A. 芯部

ニフェジピン（平均粒子寸法5μm）100gを、ラクトース160g及びトウモロコシ澱粉148.8gと混合した。この混合物をトウモロコシ澱粉5gの水性ペーストで粒状化した。乾燥及びふるい分け後、ステアリン酸マグネシウム1.3g、プラスドンXL50g及びアビセル34.9gを添加した。顆粒を寸法5mm及び重さ50mgの錠剤に圧縮した。

【0077】B. コーティングのための顆粒

20

L型ヒドロキシプロピルセルロース1010g、M型ヒドロキシプロピルセルロース628g、ラクトース289g及びコロイド状シリカ16gを混合した。この混合物をニフェジピン500g及びL型HPC40gの水性懸濁液を用いて粒状化した。この顆粒を乾燥し、ふるいかけ、ステアリン酸マグネシウム17gと混合した。重さ300mg及び直径9mmの圧縮被覆された錠剤を、これらの顆粒及び芯部から圧縮成形した。

【0078】C. コーティング

錠剤を光から保護するために、次いでヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、二酸化チタン及び酸化鉄赤の水性懸濁液で被覆した。

【0079】実施例 17

A. 芯部

ニフェジピン（平均粒子寸法5μm）150gを、ラクトース130g及びトウモロコシ澱粉124gと混合した。この混合物をトウモロコシ澱粉5gの水性ペーストで粒状化した。乾燥及びふるい分け後、ステアリン酸マグネシウム1g、プラスドンXL50g及びアビセル40gを添加した。顆粒を寸法5mm及び重さ50mgの錠剤に圧縮した。

【0080】B. コーティングのための顆粒

L型ヒドロキシプロピルセルロース780g、M型ヒドロキシプロピルセルロース588g、ラクトース289g及びコロイド状シリカ16gを混合した。この混合物をニフェジピン750g及びL型HPC60gの水性懸濁液を用いて粒状化した。この顆粒を乾燥し、ふるいかけ、ステアリン酸マグネシウム17gと混合した。重さ300mg及び直径9mmの圧縮被覆された錠剤を、これらの顆粒及び芯部から圧縮成形した。

【0081】C. コーティング

錠剤を光から保護するために、次いでヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、二酸化チタン及び酸化鉄赤の水性懸濁液で被覆した。

【0082】実施例 18

50 A. 芯部

ニトレンジピン（平均粒子寸法 $5\mu\text{m}$ ）8gを、ラクトース4g、架橋PVPP15g及び微結晶性セルロース12.3gと混合した。この混合物をPVPP1.8g及びラウリル硫酸ナトリウム0.8gの水溶液で粒状化した。乾燥及びふるい分け後、ステアリン酸マグネシウム0.1gを添加した。顆粒を寸法5mm及び重さ42mgの錠剤に圧縮した。

【0083】B. コーティングのための顆粒

L型ヒドロキシプロピルセルロース104.5g、M型ヒドロキシプロピルセルロース40g及びラクトース88.5gを混合した。この混合物をニトレンジピン2.2g及びL型HPC1.5gの水性懸濁液を用いて粒状化した。この顆粒を乾燥し、ふるいにかけて、ステアリン酸マグネシウム1.5gと混合した。重さ310mg及び直径9mmの圧縮被覆された錠剤を、これらの顆粒及び芯部から圧縮成形した。

【0084】C. コーティング

錠剤を次いで、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール及び二酸化チタンの水性懸濁液で被覆した。

【0085】実施例 19

A. 芯部

ニトレンジピン（平均粒子寸法 $5\mu\text{m}$ ）20gを、架橋PVPP15g及び微結晶性セルロース7.2gと混合した。この混合物をPVPP1.8g及びラウリル硫酸ナトリウム0.8gの水溶液で粒状化した。乾燥及びふるいにかけて後、ステアリン酸マグネシウム0.1gを添加した。この顆粒を寸法5mm及び重さ45mgの錠剤に圧縮した。

【0086】B. コーティングのための顆粒

L型ヒドロキシプロピルセルロース144.5g及びラクトース97.5gを混合した。この混合物をニトレンジピン20g及びL型HPC1.5gの水性懸濁液を用いて粒状化した。この顆粒を乾燥し、ふるいにかけて、ステアリン酸マグネシウム1.5gと混合した。重さ300mg及び直径9mmの圧縮被覆された錠剤を、これらの顆粒及び芯部から圧縮成形した。

【0087】C. コーティング

錠剤を次いで、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール及び二酸化チタンの水性懸濁液で被覆した。

【0088】実施例 20

A. 芯部

ニソルジピン（平均粒子寸法 $5\mu\text{m}$ ）4gを、ラクトース8g、架橋PVPP15g及び微結晶性セルロース12.3gと混合した。この混合物をPVPP1.8g及びラウリル硫酸ナトリウム0.8gの水溶液で粒状化した。乾燥及びふるいにかけて後、ステアリン酸マグネシウム0.1gを添加した。この顆粒を寸法5mm及び重さ42mgの錠剤に圧縮した。

【0089】B. コーティングのための顆粒

L型ヒドロキシプロピルセルロース46.5g、M型ヒドロキシプロピルセルロース100g及びラクトース103gを混合した。この混合物をニソルジピン16g及びL型HPC1.5gの水性懸濁液を用いて粒状化した。この顆粒を乾燥し、ふるいにかけて、ステアリン酸マグネシウム1gと混合した。重さ310mg及び直径9mmの圧縮被覆された錠剤を、これらの顆粒及び芯部から圧縮成形した。

【0090】C. コーティング

錠剤を光から保護するために、次いでヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール及び、二酸化チタン及び酸化鉄赤の水性懸濁液で被覆した。

【0091】実施例 21

A. 芯部

ニソルジピン（平均粒子寸法 $5\mu\text{m}$ ）4gを、ラクトース8g、架橋PVPP15g及び微結晶性セルロース12.3gと混合した。この混合物をPVPP1.8g及びラウリル硫酸ナトリウム0.8gの水溶液で粒状化した。乾燥及びふるいにかけて後、ステアリン酸マグネシウム0.1gを添加した。この顆粒を寸法5mm及び重さ42mgの錠剤に圧縮した。

【0092】B. コーティングのための顆粒

L型ヒドロキシプロピルセルロース92.5g、M型ヒドロキシプロピルセルロース54g及びラクトース103gを混合した。この混合物をニソルジピン16g及びL型HPC1.5gの水性懸濁液を用いて粒状化した。この顆粒を乾燥し、ふるいにかけて、ステアリン酸マグネシウム1gと混合した。重さ310mg及び直径9mmの圧縮被覆された錠剤を、これらの顆粒及び芯部から圧縮成形した。

【0093】C. コーティング

錠剤を光から保護するために、次いでヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、二酸化チタン及び酸化鉄赤の水性懸濁液で被覆した。

【0094】実施例 22

A. 芯部

ニソルジピン（平均粒子寸法 $5\mu\text{m}$ ）4gを、ラクトース8g、架橋PVPP15g及び微結晶性セルロース12.3gと混合した。この混合物をPVPP1.8g及びラウリル硫酸ナトリウム0.8gの水溶液で粒状化した。乾燥及びふるいにかけて後、ステアリン酸マグネシウム0.1gを添加した。顆粒を寸法5mm及び重さ42mgの錠剤に圧縮した。

【0095】B. コーティングのための顆粒

M型ヒドロキシプロピルセルロース175g及びラクトース74.5gを混合した。この混合物をニソルジピン16g及びL型HPC1.5gの水性懸濁液を用いて粒状化した。この顆粒を乾燥し、ふるいにかけて、ステアリン酸マグネシウム1gと混合した。重さ310mg及び

10

20

30

40

50

直径9mmの圧縮被覆された錠剤を、これらの顆粒及び芯部から圧縮成形した。

【0096】C. コーティング

錠剤を光から保護するために、次いでヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、二酸化チタン及び酸化鉄赤の水性懸濁液で被覆した。

【0097】実施例 23

A) 芯部

結晶ニフェジピン（平均粒子寸法 $5\mu\text{m}$ ）50gをラクトース388g及びトウモロコシ澱粉150gと混合し、この混合物を澱粉10g及び熱水140gのペースト中で粒状化し、次いで乾燥した。この顆粒をふるいにかけて、微結晶性セルロース50g及びステアリン酸マグネシウム2gと混合した。この混合物を直径6mmを有する重さ65mgの錠剤に圧縮した。

【0098】B) コーティングのための顆粒

ニフェジピン250gをラクトース400g、コロイド状シリカ16g、M型ヒドロキシプロピルセルロース700g、L型ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）*

*1747g及びクエン酸320gと混合し、この混合物をL型ヒドロキシプロピルセルロース20gの溶液と共に流動床造粒機で粒状化した。次いで乾燥し且つふるいにかけて顆粒をステアリン酸マグネシウム27gと混合した。

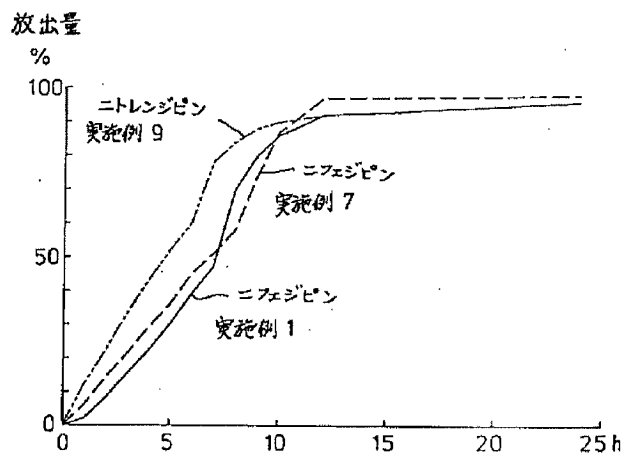
【0099】これらの顆粒状物及びA)に記載した芯部を、プレスコーターにより、直径10mmを有する重さ413mgの圧縮成形錠剤に圧縮した。次いでこの錠剤を、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、二酸化チタン及び酸化鉄赤の水性分散液で被覆した。

【0100】本明細書及び実施例は本発明を例示するものであって、本発明を限定するものでないこと、並びに本発明の精神及び範囲に含まれる他の具体例は当業者に想起されることが理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、本発明の薬剤調製物のいくつかの薬剤放出挙動を示すグラフである。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 前潟 伸二
滋賀県甲賀郡甲賀町大字大原中1072-15
バイエル薬品大原寮

(72)発明者 ボルフガング・オビッツ
ドイツ連邦共和国デー5063オフエラート・
ホルツバツハタールシュトラセ60